

## 抗肿瘤药物可注射原位凝胶系统的药理学评价

胡人杰<sup>1</sup>, 董岸杰<sup>2</sup>

1. 天津市医药科学研究所, 天津 300020
2. 天津大学 化工学院, 天津 300072

**摘要:** 抗肿瘤药物可注射植入型水凝胶是一种用于肿瘤局部用药的新型控释系统。根据凝胶材料的不同以及各个实验室的具体条件, 对该系统的药理学评价方法有许多种。这些方法大致分为3类, 包括生物相容性(安全性)评价、细胞毒性(药效学)评价和药动学评价。综述该系统药理学评价方法学研究的近况, 为进一步研究和应用提供参考。

**关键词:** 抗肿瘤药物; 可注射凝胶; 药理学评价; 生物相容性(安全性)评价; 细胞毒性(药效学)评价; 药动学评价  
中图分类号: R944.9 R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)03-0194-05

## Pharmacological evaluation for drug delivery system of antineoplastic agents/injectable hydrogel *in situ*

HU Ren-jie<sup>1</sup>, DONG An-jie<sup>2</sup>

1. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China
2. Tianjin University, Tianjin 300072, China

**Abstract:** The injectable implant hydrogel formulated antineoplastic agents exhibits a new delivery system for controlling to release in localized cancer therapy. According to the differences of gel materials and specific conditions in each laboratory, many evaluative methods for pharmacology are designed to the system. The methods can be approximately divided into three classes, biocompatible (security), cytotoxic (pharmacodynamics), and pharmacokinetic evaluations. The updated evaluative methods have been reviewed in this paper.

**Key words:** antineoplastic agents; injectable hydrogel; pharmacological evaluation; biocompatible (security); cytotoxic (pharmacodynamics); pharmacokinetics

抗肿瘤药物, 特别是细胞毒类药物由于缺乏选择性, 一般采用常规途径给药治疗, 在取得疗效的同时会产生全身的不良反应。靶向治疗无疑是提高疗效, 降低不良反应, 显著提高肿瘤患者生活质量, 甚至可能带瘤生存的重要手段<sup>[1]</sup>。现代药物科学的发展为化疗药物的靶向治疗提供了多种途径, 原位凝胶载药系统是其中可行的途径之一。原位凝胶又称即型凝胶, 将其以溶液状态(溶胶)给药后, 能够立即在用药部位发生相转变, 成为半固体的凝胶状态<sup>[2]</sup>。依用途的不同, 原位凝胶分为外用和可注射原位凝胶, 后者与传统注射途径给药相比, 因其具有药物贮库的作用, 可以实现“靶向”用药。与传统制剂相比, 原位凝胶有着显著的优点: (1) 随接触环境理化因素的变化, 可调整制剂的理化性状(如相转变程度等)以及药物在体内的状态(如释放、滞留等), 以适应病情实施有效的治疗; (2) 能较长

时间和用药部位紧密接触, 有较好的生物黏附性, 从而提高生物利用度; (3) 三维网状结构高度亲水, 可将所载的药物束缚于其中或者间隙中, 实现药物控释; (4) 组织相容性好, 使用方便, 减少了给药频率, 提高了患者的顺应性; (5) 具有特殊的理化性能, 在体外条件下, 具有一定的流动性, 易灌装, 便于工业化生产<sup>[3-4]</sup>。由于上述优点, 原位凝胶给药系统特别适用于抗肿瘤药物制剂。温敏型凝胶是一种以温度作为制剂相转变调节因素的凝胶体系。一般而言, 常温(室温)下该制剂为溶胶状态, 将其注入体内后在体温(37℃)条件下, 其转变为凝胶, 实现其“原位(定位)”效应。

作为一种可注射型植入剂, 温敏型凝胶兼有药品和生物材料的双重特性, 因此对其进行生物学评价时除了采用药理学评价方法之外, 有时还要借鉴生物材料的评价手段, 本文对其目前常用的评价内

收稿日期: 2011-03-08

基金项目: 国家高技术研究发展“863”计划(2009AA03Z313)

作者简介: 胡人杰, 男, 研究员, 硕士生导师。Tel: (022) 27236112 E-mail: renjiehu@163.com

容进行综述。

## 1 凝胶材料的安全性

对于可注射原位凝胶剂,具有良好的生物相容性是必备的重要条件,生物相容性差的材料基本不可能成为用于临床的生物材料。在新型凝胶材料的研制过程中,在完成材料的理化性质等表征数据(黏滞性、相变温度、成胶时间、脱水情况、凝胶强度、溶蚀速率等)的测定后,首先需要进行材料的安全性评价。而安全性评价中材料的生物相容性检测是一种初筛手段,顺利通过生物相容性检测的材料才可能进行后续的研究工作。

生物相容性的实验评价内容包括细胞(体外)试验与动物(体内)试验<sup>[5]</sup>。前者选择的细胞包括肿瘤细胞、永生性非肿瘤细胞以及多种组织来源的正常细胞。凝胶材料可以以凝胶溶液(微观相分离形态聚合物)、凝胶(聚合物)以及凝胶浸提液作为试验样品在细胞培养体系中与细胞接触发生相互作用,评价的指标主要是细胞存活情况和功能等。后者主要以大鼠(或其他啮齿类动物)为试验载体,一般将待测材料(凝胶溶液)注入动物体内(大多注射至动物皮下),依靠温度、离子强度的变化等使其形成凝胶,而后主要通过定期(凝胶植入后不同时间)的组织病理学检测对其作出评价。

羟基特戊酸新戊二醇单酯(HPNE)是一类有望成为药物载体的高分子聚氨酯离子敏感型水凝胶材料,其在过硫酸铵(APS)的引发下能够形成水凝胶<sup>[6]</sup>,在研制过程中,为了满足负载不同类型的化疗药物,通过不同程度的末端合成C=C修饰获得了不同的系列样品。在体外生物相容性评价中选择了小鼠成纤维细胞(L929,永生性非肿瘤细胞系)和人乳腺癌细胞(MCF7)。将试验样品配制成稀释的(无法成为凝胶的)溶液,加入到细胞培养体系(96孔板)中,共同培养48h,MTT法检测,以细胞生长抑制率作为评价指标。结果两种细胞均显示出对样品良好的耐受性,质量浓度为100 μg/mL对L929细胞、250 μg/mL对MCF7细胞生长抑制率均低于20%,体外初步评价结果认为,化学结构修饰的HPNE具有较好的生物相容性。

Ch/β-GP系由壳聚糖和磷酸甘油配制的温敏型水凝胶,该水凝胶被设计为治疗脑瘤的植入剂<sup>[7]</sup>。体外试验评价Ch/β-GP生物相容性,采用了一种特殊的培养(装置)方法,可将HS68人成纤维细胞种植(包裹)于凝胶中,使得细胞在凝胶中(而不是溶液中)生长。培养3d后,形态学观察发现,生长于平

底培养基上的细胞增殖并呈纺锤形生长。生长于Ch/β-GP凝胶中的细胞呈圆形,而将该细胞从凝胶中移出转入新的平底培养基中培养3d,细胞亦开始增殖并呈纺锤状。该试验结果说明Ch/β-GP凝胶能够限制HS68细胞的生长,但是不影响细胞的存活,一旦脱离凝胶即可恢复增殖活性。二丙烯酸甲酯聚乙二醇(PEGDA)系一种水凝胶,通过化学交联甲基丙烯酸海藻酸可以改造该凝胶的硬度,获得硬度不同(弹性模量70~300 kPa)的凝胶,一项试验研究评价了该凝胶硬度变化对细胞存活状态的影响<sup>[8]</sup>。体外试验中,将一定数量的嗜铬细胞瘤细胞(PC12)加入到尚未形成凝胶的PEGDA溶液中,而后制成包裹细胞凝胶碟(cell-encapsulated disk),37℃培养24h,MTT法检测细胞存活情况,该试验研究为筛选适宜的凝胶材料提供了一种良好的评价方法。

水凝胶材料不仅能够荷载有机小分子药物,也可以荷载蛋白质等生物大分子。一项旨在开发蛋白质载体凝胶的研究对聚乙二醇单甲醚-聚乙酸羟基乙酸共聚物-聚乙二醇单甲醚(mPEG-PLGA-mPEG, PELGE)的化学结构进行改造,并以溶菌酶为装载物,筛选到满意的凝胶材料<sup>[9]</sup>,在对该材料进行的生物相容性评价中采用了体外和体内试验方法。在体外试验中,将PELGE不同温度的浸提液经过不同比例稀释后加入到人肾胚细胞(HEK293)培养体系中,MTT法测定细胞存活率,评价细胞生物相容性,结果发现,浸提液稀释程度与细胞存活率成正比,且不同温度的浸提液对细胞存活影响不同。在体内试验中,sc给予大鼠300 μL PELEG,而后3个月内在不同时间点取材进行组织病理学评价。结果显示,共聚物注射后1d,产生炎症反应,1~2周后炎症逐渐消失,3个月后恢复正常,未产生不可逆的病理学改变。另一项PELGE纳米粒的生物相容性试验则观察评价了该材料是否具有潜在的致癌作用<sup>[10]</sup>。该试验以正常人的肝细胞为研究载体,以肿瘤相关基因表达为评价指标,结果证实该生物材料对c-fos、c-myc、p53等基因的表达无影响。

## 2 凝胶及载药体系的生物活性

载药体系的生物活性研究主要是药效学评价。任何新型制剂研究都以提高治疗效果和(或)降低不良反应为目的,抗肿瘤药物也不例外,药效学研究即是对此目的做出客观的评价。药效学评价方法(方案)不拘一格,各具特色,依据待测样品的特点、实验室的条件作出相应合理的安排,只要能够科学的、客观的作出评价均可采用。

聚磷腈 [poly (organophosphazene)] 是一种温敏型水凝胶, 将其与紫杉醇通过共价酯键合成共聚物-紫杉醇 (polymer-PTX)<sup>[11]</sup>, 通过体内、体外试验对 polymer-PTX 的抗肿瘤活性进行了评价。在体外抗肿瘤试验中采用了人肿瘤细胞系 SNU-601 (胃癌)、DLD-1 (结肠癌)、HeLa (宫颈癌) 和 MCF-7 (乳腺癌), 常规细胞体外抗肿瘤活性筛选 MTT 法, 分别以紫杉醇、非载药聚合物 (polymer) 为对照, 评价系列 polymer-PTX 载药体系 (conjugate 1~4) 的抗肿瘤活性。样品与细胞分别作用 72、96 h, 以各自的 IC<sub>50</sub> 作为评价指标, 最终 4 种细胞株的实验结果一致显示, 系列 polymer-PTX 载药体系作用 96 h 的抗肿瘤活性均高于 72 h, 且其抗肿瘤活性均低于紫杉醇对照品, 说明其具有缓释作用。在体内试验中, 设计两种不同的实验方案。其一, 采用接种小鼠鳞状细胞癌细胞 (SCC7) 的 C3H/HeN 小鼠模型。模型肿瘤组织体积达到 100 mm<sup>3</sup> 时将动物分成 3 组, 分别为对照组、瘤体内注射空白凝胶组和瘤体内注射载药凝胶组, 给药后不同时间 (1 h, 7、14、21 d) iv 给予受试小鼠 <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-FDG), 而后进行正电子断层显像 (PET) 检测。检测结果显示, 植入载药凝胶动物的肿瘤组织对于 <sup>18</sup>F-FDG 的摄取明显减少, 说明载药凝胶在体内确有药物释出并产生了相应的抗肿瘤活性, 且该活性可持续 3 周。其二, 采用人肿瘤 (HSC-45M2 胃癌细胞) 裸鼠移植模型。当肿瘤体积达到 900 mm<sup>3</sup> 时, 将动物分成 4 组, 分别为对照组 (iv 磷酸盐缓冲液 PBS)、iv 紫杉醇溶液组、瘤体内植入载药凝胶 (polymer-PTX) 高、低剂量 (200、100 μL) 组, 而后以各组平均肿瘤体积 (体外测量获得) 增长率来评价治疗效果。给药 31 d 时, 上述各组肿瘤组织增长率分别为 706%、393%、257%、132%, 体现了载药凝胶的作用优势。在另一项阿霉素-聚磷腈凝胶体系的药理学实验研究中也观察评价了该制剂体内抗肿瘤活性<sup>[12]</sup>。将接种成功的裸鼠人肿瘤 (SUN-601 胃癌) 模型动物分为 2 组, 给予相同剂量的阿霉素 (30 mg/kg), 一组为凝胶剂, 另一组为 PBS 配制的溶液, 给药后连续观察 7 周。结果发现, 在给药后 2 周, 2 组的抗肿瘤效果基本相当, 但是溶液组 50% 动物死亡, 28 d 时溶液组动物全部死亡, 相比较直至试验结束时, 凝胶剂给药组动物全部存活, 组织病理学检查显示死亡动物心肌细胞明显受损, 动物死于心衰。配合药理学实验数据分析, 该实验结果提示阿霉素-聚磷腈凝胶体系能够明显降低化疗药物的系统毒性。

欧力多多聚乙二醇延胡索酸酯 [oligo poly (ethylene glycol) fumarate, OPF] 系一种水凝胶材料, 以其为基础用甲基丙烯酸钠 (SMA, 一种带有负电荷的小分子) 进行结构修饰, 得到一种能够负载阿霉素的凝胶载体<sup>[13]</sup>。该药物负载系依靠静电引力相互作用同时通过离子交换将药物释出, 为了评价经过负载-释放药物的抗肿瘤活性, 进行了体外抗肿瘤研究。在该项研究中选择 MG63 人骨肉瘤细胞为药物作用对象, 在细胞培养体系中通过转运池 (transwell) 完成控释药物给予 (即将载药凝胶装入转运池, 而后将转运池浸入细胞培养液中), 以 MTS 法测定细胞存活情况, 最终证实该凝胶体系不仅能够成功将药物释出, 同时药物还保留了生物活性。

### 3 凝胶及其载药体系的体内过程

对凝胶及其载药系统体内过程研究主要包括凝胶本身的降解及代谢过程 (速率), 负载药物之后药物本身代谢动力学及组织分布参数的改变, 以便证实载药凝胶具有“靶向滞留”、控释、缓释的作用。此外, 更具有实际意义的是研究凝胶代谢降解与药物代谢之间, 以及体内药物代谢与体外药物释放之间的规律和关系, 以阐明药物作用的机制。

MPEG-*b*- (PCL-*ran*-PLLA) 系一种温敏型水凝胶, 由聚己丙酰胺 (PCL) 和聚乳酸 (PLLA) 以不同比例聚合而成, 依照不同比例配制形成 3 种样品, 分别为 C100L0、C97L3 和 C95L5<sup>[14]</sup>。将 3 种样品的 20% PBS 溶液分别注入大鼠背部皮下, 于植入后 1、2、4、6 周将植入的凝胶取出以 GPC 和 NMR 法测定其所余量, 计算出样品体内的降解速率。结果显示, 2 种化合物不同的配置比例获得体内不同降解速率的样品。样品植入 6 周后 C100L0 的体积基本不变, C97L3 和 C95L5 的体积分别为植入时的 50% 和 25%, 即 C95L5 的降解速率大于 C97L3。聚磷腈温敏型水凝胶除了与紫杉醇结合成载药体系外 (如上文所述), 亦有学者将化疗药物阿霉素负载于聚磷腈制成阿霉素-聚磷腈可注射植入型水凝胶, 通过人胃癌 (SUN-601) 裸鼠移植模型, 对该制剂进行了药理学研究<sup>[12]</sup>。分别将阿霉素-聚磷腈凝胶溶液和阿霉素/PBS 溶液注入体积 200~300 mm<sup>3</sup> 的瘤体内, 而后定时采集血液并剖取肿瘤组织, HPLC 法测定血浆及肿瘤组织中的药物量, 计算其药理学参数。结果显示, PBS 溶液制剂与凝胶剂相比较, 血浆 C<sub>max</sub> 前者为后者的 2.6 倍, 给药后第 7 天前者血浆药物浓度为后者的 1.8 倍 (后者已低至检测水平), AUC 前者为后者的 2 倍, 血浆药物半衰期 t<sub>1/2p</sub> 两者无差异, 但后

者出现了一个 10.5 h 的  $t_{1/2\gamma}$ 。从肿瘤组织中仔细分离残余的凝胶，而后测定肿瘤组织中药物的量，两者相比较，前者肿瘤组织中药物量为后者的 2.2 倍，两者肿瘤组织中阿霉素均呈二相性下降，后者的  $t_{1/2\alpha}$  和  $t_{1/2\beta}$  均长于前者，前者在给药后第 28 天肿瘤组织中药物量为 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (定量限)，后者在给药后第 49 天为 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外，该实验还对瘤体内载药凝胶的分布，药物的组织分布等进行了比较，最终认为载药凝胶制剂确实具有提高治疗效果，降低系统毒性的药动学基础。OSM1-PCLA-PEG-PCLA-OSM1 水凝胶系 pH/温度双重敏感生物可降解嵌段共聚物，采用物理混合法负载化疗药物氟尿嘧啶制成载药凝胶并研究了其在大鼠体内的代谢动力学<sup>[15]</sup>。将实验动物分成 2 组，分别 sc 不同装载药量的氟尿嘧啶凝胶剂和氟尿嘧啶注射液，而后定点采血，测定血药浓度。比较不同装载药量对药动学的影响，以及 2 组动物的  $C_{\text{max}}$ 、 $t_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$ 、AUC、MRT，最终证明该凝胶制剂对氟尿嘧啶具有明确的控释作用。

#### 4 结语

可注射原位凝胶体系在肿瘤的药物治疗中具有明显的优势，正在成为药物制剂研究的热点，国内学者在该方面的研究也已经起步。如聚 [4-乙酰基丙烯酸酯-乙酸乙酯-co-丙烯酸] (AAEA)、聚 *N*-异丙基丙烯酰胺、PLGA-PEG-PLGA 三嵌段聚合物、聚乳酸乙醇酸共聚物、壳聚糖-聚乙烯醇-甘油磷酸钠共聚物、壳聚糖-羧甲基壳聚糖共聚物等均为目前研究的温敏型凝胶材料<sup>[16-20]</sup>。作为新型药物制剂，可注射原位凝胶体系的研究刚刚起步，尚处于探索阶段，许多问题有待解决。如①生物材料成胶的机制与规律；②药物负载的机制及其对药物活性的影响；③凝胶的强度，控释机制，药物突释现象的避免；④凝胶材料的安全性评价与体内过程等<sup>[21-22]</sup>。正是由于这种新型制剂兼有“药物”和“生物材料”的双重特性，对其药理学评价（更确切的应为生物学评价）提出了新的挑战。目前关于可注射型抗肿瘤药物原位凝胶剂的药理学评价工作主要集中在两个方面，其一，制剂的安全性、有效性的评价，提供药理学依据；该方面工作目前尚无统一的技术规范或标准，亦无经验规律可循，需要探索并逐步建立。其二，配合新型凝胶材料的研究工作，在新型凝胶材料研究工作中提供有价值的生物学信息，使得材料在研发的早期即能够贴近临床实际。

#### 参考文献

[1] 郝吉福, 赵雪梅, 王建筑, 等. 温度敏感型盐酸小檗碱

眼用原位凝胶的制备研究 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 550-555.

- [2] 田红, 贺星, 徐颂, 等. 化学合成类靶向抗肿瘤药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(1): 8-14.
- [3] 邓丽娟, 李桂玲, 李眉. 注射用原位凝胶的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(34): 513-518.
- [4] 刘青峰, 鲁莹, 钟延强, 等. 注射型在体植入剂的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(6): 401-405.
- [5] Ta H T, Dass C R, Dunstan D E. Injectable chitisan hydrogels for localized cancer therapy [J]. *J Control led Release*, 2008, 126(3): 205-216
- [6] Zhang H B, Zhao C, Wang G J, *et al.* Hyperbranched poly(amine-ester) based hydrogels for controlled multi-drug release in combination chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(20): 5445-5454.
- [7] S W Kim, Nishimoto S K, Bumgardner J D, *et al.* A chitosan/ $\beta$ -glycerophosphate thermo-sensitive gel for the delivery of ellagic acid for the treatment of brain cancer [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(14): 4157-4166.
- [8] Cha C Y, Kim S Y, Cao L, *et al.* Decoupled control of stiffness and permeability with a cell-encapsulating poly(ethylene glycol) dimethacrylate hydrogel [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(18): 4864-4871
- [9] Tang Y, Singh J. Biodegradable and biocompatible thermosensitive polymer based injectable implant for controlled release of protein [J]. *Int J Pharma*, 2009, 365(1/2): 34-43.
- [10] 何黎黎, 杨立开, 邓黎, 等. PELGE 空白纳米粒对 Chang 细胞 c-fos、c-myc、p53 基因表达的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(6): 705-708.
- [11] Chun C J, Lee S M, Kim S Y, *et al.* Thermosensitive poly(organophosphazene)-paclitaxel conjugate gels for antitumor applications [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2349-2360.
- [12] Al-Abd A M, Hong K Y, Song S C, *et al.* Pharmacokinetics of doxorubicin after intratumoral injection using a thermosensitive hydrogel in tumor-bearing mice [J]. *J Control Release*, 2010, 142(1): 101-107.
- [13] Dadsetan M, Liu Z, Pumberger M, *et al.* A stimuli-responsive hydrogel for doxorubicin delivery [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(31): 8051-8062.
- [14] Kang Y M, Lee S H, Lee J Y, *et al.* A biodegradable, injectable, gel system based on MPEG-b-(PCL-ran-PLLA) diblock copolymers with an adjustable therapeutic window [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(9): 2453-2460.
- [15] 郝堂娜, 李镇, 乔明曦, 等. 可注射 5-氟尿嘧啶缓释凝胶体外释放及其大鼠体内药动学研究 [J]. 中国药

- 房, 2010, 21(13): 1176-1179.
- [16] 林松柏, 袁丛辉, 柯爱茹, 等. 聚(4-乙酰基丙烯酸酯-co-丙烯酸)水凝胶的溶胀动力学及温度敏感性研究 [J]. 化学学报, 2010, 68(8): 819-826.
- [17] 肖玉良, 游桂荣, 段桂运, 等. 氟尿嘧啶温度敏感原位凝胶的制备及性能表征 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(5): 838-843.
- [18] 魏玉超, 刘皈阳, 陈召红. PLGA-PEG-PLGA 温敏水凝胶的制备及表征 [J]. 解放军药学杂志, 2010, 26(6): 506-508.
- [19] 朱 薇, 黄 华, 单雪峰, 等. 利培酮生物可降解注射型植入剂的制备及体外释放特性的研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(9): 837-839.
- [20] 符旭东, 张连风, 刘 宏, 等. 壳聚糖/聚乙烯醇/甘油磷酸钠温敏性凝胶的制备 [J]. 中国药房, 2010, 21(1): 59-61.
- [21] 任 瑾, 周建平, 姚 静, 等. 注射型缓控制剂的研究进展 [J]. 药学进展, 2010, 34(6): 264-271.
- [22] 王可可, 贾 强, 李三鸣. 有机凝胶在药物传递系统中的应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(9): 759-766.

### 《现代药物与临床》杂志征稿、征订启事

《现代药物与临床》杂志(CN12-1407/R, ISSN 1674-5515)是国家级医药科技期刊, 2009年1月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》, 并被波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD)和美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)、CNKI中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等刊载。为了进一步提高期刊质量, 2010年出版的《现代药物与临床》全新改版, 更加突出创新性与实用性, 紧跟国内外药学发展趋势, 适时追踪热点, 从栏目内容、文章质量, 到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

办刊宗旨: 报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态, 为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

内容与栏目: 涵盖药物的基础研究与临床研究各学科, 设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外, 诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

读者对象: 药物研发、生产、监管人员, 以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊, 国内外公开发行, 封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期, 本刊由64页扩版为80页; 为惠顾广大读者, 改版不提价, 每期定价仍为15元, 全年90元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。

**本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通, 欢迎投稿、欢迎订阅!!!**

地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话: (022) 23006823

开户银行: 兴业银行天津南开支行

邮箱: dc@tiprpress.com

户名: 天津中草药杂志社

网址: www.中草药杂志社.中国

账号: 44114010010081504

www.tiprpress.com